

대한민국 특허청  
KOREAN INTELLECTUAL  
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0064940  
Application Number

출원년월일 : 2002년 10월 23일  
Date of Application OCT 23, 2002

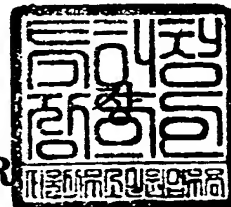
출원인 : 한미약품 주식회사  
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.



2003      년      06      월      12      일

특      허      청

COMMISSIONER





## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.10.23
【발명의 명칭】	약물의 경구투여용 서방성 조성물
【발명의 영문명칭】	SUSTAINED RELEASE COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION OF A DRUG
【출원인】	
【명칭】	한미약품공업 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056327-8
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	우종수
【성명의 영문표기】	WOO, Jong Soo
【주민등록번호】	670927-1691628
【우편번호】	440-330
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 333 천천주공아파트 118-203
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	지문혁
【성명의 영문표기】	CHI, Moon Hyuk
【주민등록번호】	730930-1807635
【우편번호】	441-360
【주소】	경기도 수원시 권선구 고색동 290-60 201호
【국적】	KR
【심사청구】	청구



1020020064940

출력 일자: 2003/6/13

**【취지】**

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

이현실 (인) 대리인

장성구 (인)

**【수수료】**

**【기본출원료】** 20 면 29,000 원

**【가산출원료】** 8 면 8,000 원

**【우선권주장료】** 0 건 0 원

**【심사청구료】** 7 항 333,000 원

**【합계】** 370,000 원

**【첨부서류】**

1. 요약서·명세서(도면)\_1통

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 생체 투여시 24시간 동안 약물의 방출속도를 일정하게 유지시킬 수 있는 경구투여용 서방성 조성물에 관한 것으로, 유효량의 약물, 서방화 조성담체인 알긴산 나트륨과 잔탄검의 혼합물 또는 알긴산 나트륨과 잔탄검 및 로커스트빈검의 혼합물, 및 겔수화 촉진제인 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 알긴산 프로필렌글리콜에스테르의 혼합물을 포함하는, 본 발명의 경구투여용 서방성 조성물을 생체에 투여할 경우 약물이 24시간 동안 0차 반응속도로 일정하게 용출되며, 빠른 겔수화로 인하여 비-겔화 코어(non-gelated core)를 형성하지 않아 위장관 운동속도에 따른 용출속도의 차이가 감소됨으로써 생체내에서 약물의 일정한 혈중농도를 유지시킬 수 있다.

**【대표도】**

도 1a



【명세서】

【발명의 명칭】

약물의 경구투여용 서방성 조성물{SUSTAINED RELEASE COMPOSITION FOR ORAL  
ADMINISTRATION OF A DRUG}

【도면의 간단한 설명】

도 1a 및 1b는 본 발명에 따른 약물의 서방성 제제(a)와 종래기술에 개시된 제제  
(b)의 용출시험 결과를 나타낸 것이고,

도 2는 본 발명에 따른 약물의 서방성 제제(실시예 4)의 용출시험 결과를 나타낸  
것이고,

도 3a 및 3b는 알긴산 나트륨의 양에 따른 약물의 방출속도(a) 및 방출 지연시간  
(b)을 나타낸 것이고,

도 4a 및 4b는 잔탄검의 양에 따른 약물의 방출속도(a) 및 방출 지연시간(b)을 나  
타낸 것이고,

도 5a 및 5b는 프로필렌글리콜에스테르의 양에 따른 약물의 방출속도(a) 및 방출  
지연시간(b)을 나타낸 것이고,

도 6a 및 6b는 서방화 담체의 양에 따른 용출시험 결과(a: 실시예 18 및 b: 실시예  
19)를 나타낸 것이고,

도 7a 및 7b는 서방화 담체로서 로커스트빈검을 첨가한 제제의 용출시험 결과(a:  
실시예 20 및 b: 실시예 21)를 나타낸 것이고,

도 8a 내지 8b는 본 발명의 제제와 비교예 1 내지 4에서 제조된 제제의 용출시험 결과(8a: 비교예 1, 8b : 비교예 2, 8c: 비교예 3 및 8d: 비교예 4)를 비교하여 나타낸 것이다.

### 【발명의 상세한 설명】

### 【발명의 목적】

### 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <9> 본 발명은 생체 투여시 24시간 동안 약물의 방출속도를 일정하게 유지시킬 수 있는 약물의 경구투여용 서방성 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 하이드로젤 형성 서방화 조성담체로서 알긴산 나트륨과 잔탄검 또는 알긴산 나트륨과 잔탄검 및 로커스트빈 검의 혼합물을 특정 비율로 혼합하여 사용하고, 겔수화 촉진제로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 알긴산 프로필렌글리콜에스테르를 특정 비율로 혼합하여 사용하는 것을 특징으로 하는 약물의 경구투여용 서방성 조성물에 관한 것이다.
- <10> 보통 속방성 연질캡셀로 제제화되어 하루 3번이상 복용하던 고혈압 치료제인 니페니핀과 같은 약물들에 대해 최근에는 이를 서방화시켜 생체내에서 24시간 이상 약물의 유효농도를 지속시킴으로써 치료학적으로 유용한 1일 1회용 제제를 얻기 위한 많은 연구들이 진행되고 있다.
- <11> 이를 구체적으로 살펴보면, 일반적으로 수용성 고분자 겔화제를 이용하여 서방화시킨 것으로 JP 6001716 A(94. 1. 11)에서는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 마

트릭스를, EP 521310 A(93. 1. 7)에서는 히드록시프로필셀룰로오스와 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 고체분산 제제를, JP 62077335A(87. 4. 9)에서는 카르복시비닐폴리머를 이용한 겔 형성제제를, JP 03169814A(91. 7. 23)에서는 히드록시프로필셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오즈 등과 같은 수용성 폴리머와 미세결정 셀룰로오즈와 같은 수불용성 폴리머를 복합 사용하였으며, EP 274176B(92. 5. 27) 등에서는 폴리비닐피롤리돈류를 사용한 서방화 제제들을 보고한 바 있다.

<12> 이외에도 수불용성 고분자 코팅을 이용한 방법들이 많이 보고된 바 있으며, 이러한 방법들은 제약분야에서 일반적으로 사용되고 있는 방법들을 응용한 것이다.

<13> 서방성 제제가 생체내(*in vivo*)에서 24 시간 동안 지속적으로 유효 혈중농도를 유지하여 일정한 약효를 발휘하기 위해서는 시험관 내(*in vitro*)에서 0차의 방출패턴을 나타냄으로써 소화관에서 일정한 방출과 흡수가 일어나야 한다. 그러나 수용성 고분자를 이용한 매트릭스는 소화관에서 수용성 매질과 반응하여 제제의 바깥 외층에 겔층의 막을 형성하고 비-겔화 코어(non-gelated core)가 남아 방출양식이 막을 통한 확산의 법칙에 따르게 되어 0차의 방출패턴을 나타내지 않아 생체내에서 24시간 동안 지속적으로 일정하게 혈중농도가 유지되기 어렵다는 문제점이 있다.

<14> 따라서, 이를 개선하고자 US 4765989A, US 5208037A, US 5019397A 등에서는 삼투압성 방출 조절 제제를 개발하여 정제내에서 삼투압에 의해 생긴 압력을 이용하여 정확한 크기의 미세한 구멍을 통하여 소화관에서 0차의 방출패턴을 나타내게 함으로써 장시간에 걸친 균일한 방출을 가능하게 한 바 있다. 그러나, 이러한 삼투압성 방출조절 제제는 삼투압성 방출조절기구 자체가 매우 정교한 작용기전에 의해 방출되므로 일정하게 제조되어야 하는데, 그렇지 못할 경우에는 생체내에서 파손 등에 의해 과다 방출(dose

dumping) 현상이나 재현성이 없는 방출패턴을 나타낼 수도 있다. 따라서, 이러한 삼투압성 방출조절 기구는 생산 공정이 복잡하며 비용이 많이 든다는 단점이 있다. 또한 이 삼투압성 방출 조절기구는 제제자체에 함유된 약물이 전량 방출되지 않고 용량의 10%가 방출기구내에 잔존해 흡수되지 않고 그대로 체외로 배출되므로 생체이용률 측면에서도 효율적이라 할 수 없다(John S. Grundy and Robert T. Foster, *Clin. Pharmacokinet*, 30 (1): 28~51(1996)).

<15> 따라서 서방출성 조성물은 첫째로 0차의 방출패턴과 같이 장시간에 걸쳐 균일하고 재현성 있는 방출을 나타내어 약물의 효력을 지속시켜야 하고, 둘째, 제제의 제조가 용이하며 경제적이어야 한다.

<16> 이에 본 발명자들은 이러한 서방출화 목적에 부응할 수 있는 새로운 서방출화 담체를 개발하기 위해 계속 연구를 수행한 결과, 모노글리세라이드류, 특히 올레인산 모노글리세라이드가 친수성 성분 및 수용성 매질과 접촉시 0차의 방출 패턴을 나타내는 겔 물성을 가져 서방성 효과가 있음을 발견하고 이를 보고한 바 있다(대한민국 특허 제 10-0216624 호(1999. 5. 31)). 그러나 상기 제제는 24 시간 동안은 0차의 일정한 방출 패턴을 나타내긴 하지만, 부식형(erosion-type)이기 때문에 추후에 위장관 운동과 같은 물리적인 충격에 의해 제제의 붕괴가 일어나 용출의 방출양상이 심하게 차이가 날 수 있다. 따라서 이 경우 생체내에서 개인에 따라 유지 혈중농도의 차이가 심해져 부작용이 발생할 우려가 있다.

<17> 이에 따라 본 발명자들은 생체 투여시 약물이 24시간 동안 0차 반응속도로 일정하게 용출되며, 빠른 겔수화로 인하여 비-겔화 코어(non-gelated core)를 형성하지 않아 위장관 운동속도에 따른 용출속도의 차이가 감소됨으로써 생체내에서 약물의 일정한 혈



중농도를 유지할 수 있는 제제를 개발하기 위해 계속 노력한 결과, 알긴산 나트륨과 잔탄검의 혼합물 또는 여기에 로커스트빈검을 추가혼합한 혼합물을 서방화 조성담체로서 사용하고 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 알긴산 프로필렌글리콜에스테르를 혼합하여 겔수화 촉진제로서 사용함으로써 상기 목적효과를 얻을 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<18> 따라서, 본 발명의 목적은 약물의 생체 투여시 24 시간 동안 0차 반응속도를 유지 하면서 일정한 혈중농도를 유지할 수 있는 약물의 경구투여용 서방성 조성물을 제공하는 데 있다.

#### 【발명의 구성 및 작용】

<19> 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명에서는 유효량의 약물, 서방화 조성담체인 알긴산 나트륨과 잔탄검의 혼합물 또는 알긴산 나트륨과 잔탄검 및 로커스트빈검의 혼합물, 및 겔수화 촉진제인 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 알긴산 프로필렌글리콜에스테르의 혼합물을 포함하는 약물의 경구투여용 서방성 조성물을 제공한다.

<20> 본 발명의 약물의 경구투여용 서방성 조성물은 생체 투여시 약물이 24 시간 동안 0차 반응속도로 일정하게 용출되며, 빠른 겔수화로 비-겔화 코어(non-gelated core)를 형성하지 않아 위장관 운동속도에 따른 용출속도의 차이가 감소되어 생체내에서 약물의 일정한 혈중농도를 유지시킬 수 있다.

<21> 본 발명의 조성물의 성분들을 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

<22> (i) 활성성분

<23> 본 발명의 조성물 중 활성성분으로서, 서방화 대상 약물은 모두 적용가능하며, 이의 예로는 고혈압 치료제(독사조신, 아모술랄롤, 펠로디핀, 레르카니디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 포시노프릴, 이미다프릴, 클리자프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 로잘탄, 이르베잘탄, 칸데잘탄), 심장 혈관계용 약제(이스라디핀), 고지혈증 치료제(로바스타틴, 심바스타틴), 비-스테로이드성 소염제, 천식 치료제, 항당뇨병약(글리클라자이드, 글리메피라이드, 글리피자이드), 진정제, 항생제, 진경제, 거담제, 스테로이드류 등을 들 수 있으며, 특히 고혈압 치료제로서 광범위하게 사용되는 니페디핀이 바람직하다.

<24> (ii) 서방화 담체

<25> 본 발명의 조성물에서 가장 중요한 성분인 하이드로겔 형성 서방화 담체로는 알긴산 나트륨과 잔탄검을 혼합하여 사용하거나, 여기에 로커스트빈검을 추가 혼합하여 사용한다. 일반적으로 알긴산 나트륨은 초기 방출 증가현상(initial burst effect)이 일어나지 않는다고 알려져 있어 가장 많이 사용되고 있는 서방화 담체이고, 잔탄검은 형상고정에 기여하여 위장관 운동과 같은 물리적 힘에 의한 용출속도의 차이를 감소시키는 역할을 하는 주요성분으로서 상기 두가지 성분을 사용할 경우, 알긴산 나트륨 : 잔탄검 = 1 : 0.1~10의 중량비, 바람직하게는 1 : 0.2~0.6의 중량비로 혼합사용함으로써 초기 방출증가 현상과 물리적 힘에 의한 용출의 차이를 감소시키는 효과를 수득할 수 있다.

또한, 잔탄검의 형상고정 효과를 더욱 향상시킬 수 있는 로커스트빈검을 추가사용할 경우에는, 알긴산 나트륨 : 잔탄검 : 로커스트빈검 = 1 : 0.2~10 : 0.1~5의 중량비, 바람직하게는 1 : 1~5 : 0.5~3의 중량비로 혼합사용할 수 있다.

<26> (iii) 겔수화 촉진제

<27> 본 발명의 조성물에서 또 다른 중요한 구성성분인 겔수화 촉진제는 본 발명의 서방성 제제가 생체내 수용액 성분과 접촉시 빠른 수화로 정제내부 코어까지 수분이 골고루 빨리 침투하여 비-겔화 코어(Non-gelated core)를 형성하지 않고 하나의 균질상 코어를 형성하는데 기여하는 중요한 성분이다. 본 발명의 조성물에서는 겔수화 촉진제로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 알긴산 프로필렌글리콜에스테르의 혼합물을 사용한다. 이 때 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 점도가 4,000 내지 100,000cps 인 것이 바람직하다. 본 발명에서 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 및 알긴산 프로필렌글리콜에스테르는 1 : 0.05~20의 중량비, 바람직하게는 1 : 0.1~10의 중량비로 혼합하여 사용할 수 있다.

<28> 본 발명의 약물의 경구투여용 서방성 조성물에서 약학적 활성성분 : 서방화 조성단체 : 겔수화 촉진제의 비율은 1 : 3~30 : 0.1~15의 중량비, 바람직하게는 1 : 5~25 : 0.5~10의 중량비이다.

<29> 본 발명의 조성물은 다양한 경구 투여 형태로 제형화 할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경질 연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 유동성을 증가시키기 위한 활택제(

예: 경질무수규산, 탈크, 스테아르산 및 그의 아연, 마그네슘 또는 칼슘염 및/ 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분, 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘, 히드록시프로필셀룰로오즈, 코포비돈(상품명: Kollidon VA64, 제조처 : BASF, Germany)과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

<30>        상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있다.

<31>        본 발명의 조성물을 이용하여 통상의 방법에 따라 다양한 경구투여용 제제를 제조할 수 있는데, 예를 들면, 상기 약물을 포함하는 필수 구성성분 및 기타 약제학적 첨가제를 혼합하여 직타로 타정하여 정제로 제조하거나, 통상의 방법에 따라 산제, 정제, 과립제, 시럽제, 추정, 젤리 등으로 제형화하거나, 분말 또는 과립의 형태로 경질캡셀에 충전하여 캡셀제를 제조할 수도 있다.

<32>        본 발명의 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량은 치료할 질환, 선택된 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 체중, 및 환자의 증상의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것으로 이해되어야 하며, 따라서, 상기 투여량은 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

<33> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<34> 실시예 1 내지 21

<35> 하기 표 1과 같은 성분비(단위: mg)를 갖는 니페디핀(제조처 : Unique Chemicals, India), 이스라디핀, 로바스타틴, 글리피자이드, 알긴산 나트륨(상품명: Keltone<sup>®</sup> HVCR, Keltone<sup>®</sup> LVF, Kelcosol<sup>®</sup>, Kelset<sup>®</sup>, 제조처 : ISP, USA), 잔탄검(상품명: Keltrol<sup>®</sup> TF,F, 제조처: Kelco, USA), 로커스트빈검(Cesagum<sup>®</sup> LN1,LR 200, 제조처 : Cesalpinia, Italy), 알긴산 프로필렌글리콜에스테르(상품명: Kelcoloid<sup>®</sup> HVF,LVF, 제조처: ISP, USA), 히드록시프로필메틸셀룰로오즈(상품명: Meltose<sup>®</sup> 90SH, 4,000SR, 100,000SR, 제조처: Shin-Etsu, Japan) 및 코포비돈(상품명: Kollidon VA64, 제조처 : BASF, Germany)을 혼합기에 충전시킨 후 약 30분 동안 혼합하였다. 이 혼합물에 스테아린산 마그네슘, 경질무수규산 분말을 제30호 메쉬체를 통하여 가한 다음, 5분 동안 혼합하여 적합한 용기에 옮겼다. 수득된 혼합물을 통상의 압력을 이용하여 타정기상에서 타정하여 약물의 서방성 제제를 제조하였다.

<36>

【표 1】

실시예	약물		알긴산 나트륨	잔탄검	로커스트빈검	알긴산 프로필렌글리콜 에스테르	히드록시 프로필메틸 셀룰로오즈		코포비돈	경질무수규산	스테아린산 마그네슘
	종류	양					점도(cps)	양			
1	니페디핀	33	500	125	-	10	100,000	45	25	7	2
2	니페디핀	33	400	100	-	20	4,000	40	10	7	2
3	이스라디핀	10	300	100	-	5	100,000	30	20	5	2
4	로바스타틴	60	550	140	-	5	100,000	40	30	7	2
5	글리피자이드	10	400	50	-	5	100,000	40	25	7	2
6	니페디핀	33	300	50	-	10	100,000	45	25	7	2
7	니페디핀	33	325	50	-	10	100,000	45	25	7	2
8	니페디핀	33	350	50	-	10	100,000	45	25	7	2
9	니페디핀	33	375	50	-	10	100,000	45	25	7	2
10	니페디핀	33	400	50	-	10	100,000	45	25	7	2
11	니페디핀	33	450	50	-	10	100,000	45	25	7	2
12	니페디핀	33	350	100	-	10	100,000	45	25	7	2
13	니페디핀	33	350	125	-	10	100,000	45	25	7	2
14	니페디핀	33	350	200	-	10	100,000	45	25	7	2
15	니페디핀	33	375	75	-	25	100,000	45	25	7	2
16	니페디핀	33	375	50	-	50	100,000	45	25	7	2
17	니페디핀	33	375	75	-	75	100,000	45	25	7	2
18	니페디핀	33	455.2	113.8	-	9.1	100,000	41	22.8	6.4	1.8
19	니페디핀	33	420.2	105	-	8.4	100,000	37.8	21	5.9	1.7
20	니페디핀	33	60	180	60	125	100,000	25	25	10	2
21	니페디핀	33	60	180	60	140.0	100,000	25	25	10	2

<37> 비교예 1 내지 4

<38> 하기 표 2와 같이 조성물에서의 각 조성비가 본 발명의 범위를 벗어나도록 이루어지는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 서방성 제제를 제조하였다.

<39> 【표 2】

비교예	약물		알긴산 나트륨	잔탄검	로커스트빈검	알긴산 프로필렌글리콜 에스테르	히드록시 프로필메틸 셀룰로오즈		코포비돈	경질무수규산	스테아린산 마그네슘
	종류	양					점도(cps)	양			
1	니페디핀	33	60	180	60	-	100,000	-	25	10	2
2	니페디핀	10	10	200	90	100	100,000	100	25	10	2
3	니페디핀	33	30	450	-	125	100,000	25	25	10	2
4	니페디핀	33	60	180	60	150	100,000	5	25	10	2

## &lt;40&gt; 시험예 1: 용출시험

<41> 실시예 1에서 제조된 제제와 기존 종래기술에 개시된 제제(대한민국 특허 제 10-0216624 호)에 대하여 대한약전 일반시험법중 용출시험 제 2 법(패들법)에 따라 용출 시험을 수행하고, 2시간, 4시간, 6시간, 10시간, 12시간, 16시간, 20시간 및 24시간 동안 용출된 니페디핀의 양을 하기와 같은 분석법에 따라 측정하였다. 이 때 모든 시험조작은 약물의 분해를 막기 위해 장파장 빛( $\lambda > 420\text{nm}$ )에서 수행하였다.

<42> 용출시험장치 : Erweka DT 80

<43> 용출액 : 2시간동안 pH 1.2의 인공위액 500 ml에 용출시험 후 2.25% 소디움라우릴설페이트(Sodium Lauryl Sulfate, SLS)를 함유하는 0.235 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  용액 400 ml를 가하고 나머지 22 시간 동안 용출시험(전체 용출액 : pH 6.8, 1% SLS)

<44> 용출액의 온도 :  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

<45> 회전속도 : 50, 100, 150 rpm의 3가지 조건

<46> 분석법 : 액체 크로마토그래피법

<47> 칼럼 :  $\mu$ -Bondapak  $\text{C}_{18}$ <sup>R</sup> (R, Waters)

<48> 이동상 : 아세토니트릴 : 물 (55:45 v/v)

<49> 유속 : 1.2ml/min

<50> 검출기 : 자외부 흡광광도계 (350nm)

<51> 주입량 : 20 $\mu\text{l}$

<52> 방출량 계산 : 누적방출량 (cumulative release amount)으로 계산한다.

<53>       상기 용출시험 결과는 도 1(1a: 본 발명의 제제 및 1b: 대한민국 특허 제 10-0216624 호)에 나타내었다. 도 1에서 보듯이, 본 발명의 제제는 대한민국 특허 제 10-0216624 호에 개시된 제제보다 교반속도에 따른 용출차이가 적은 것으로 나타났으며, 이로부터 본 발명의 제제는 위장관 운동에 따른 용출속도의 차이가 적어 생체 투여시 일정하며 재현성 있는 방출패턴을 나타냄을 알 수 있었다.

<54> 시험예 2

<55>       실시에 4에서 제조된 제제를 사용하여 상기 시험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2에서 보듯이, 약물로서 로바스타틴을 사용한 경우에도 약물이 24시간 동안 0차 반응속도로 일정하게 용출됨을 알 수 있다.

<56> 시험예 3

<57>       실시에 6 내지 11에서 제조된 제제를 사용하여 상기 시험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하였으며, 약물의 방출이 0차 반응속도를 나타내는 2시간에서 20시간까지에서 알긴산 나트륨의 양을 x축으로 하고 약물의 방출속도(시간당 약물 방출량) 또는 약물 방출 지연시간(Lag time)을 y축으로 하여 이들간의 상관관계를 살펴보고 그 결과로도 3(3a: 약물의 방출속도 및 3b: 약물의 방출 지연시간)에 나타내었다. 도 3에서 보듯



이, 알긴산 나트륨의 양이 증가할수록 약물의 방출속도가 일정하게 감소하였으며, 약물 방출 지연시간은 길어지는 것을 알 수 있다.

<58> 시험예 4

<59> 실시예 8 및 실시예 12 내지 14에서 제조된 제제를 사용하여 상기 시험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하였으며, 약물의 방출이 0차 반응속도를 나타내는 2시간에서 20시간까지에서 잔탄점의 양을 x축으로 하고 약물의 방출속도 또는 약물 방출 지연시간을 y축으로 하여 이들간의 상관관계를 구하고 그 결과를 도 4(4a: 약물의 방출속도 및 4b: 약물의 방출 지연시간)에 나타내었다. 도 4에서 보듯이, 잔탄점의 양이 증가할수록 약물의 방출속도가 일정하게 감소하였으며, 약물방출 지연시간은 길어지는 것을 알 수 있다.

<60> 시험예 5

<61> 실시예 15 내지 17에서 제조된 제제를 사용하여 상기 시험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하였으며, 약물의 방출이 0차 반응속도를 나타내는 2시간에서 20시간까지에서 알긴산 프로필렌글리콜에스테르의 양을 x축으로 하고 약물의 방출속도 또는 약물 방출 지연시간을 y축으로 하여 이들간의 상관관계를 구하고 그 결과를 도 5(5a: 약물의 방출속도 및 5b: 약물의 방출 지연시간)에 나타내었다. 도 5에서 보듯이, 알긴산 프로필렌글리콜에스테르의 양이 증가할수록 약물의 방출속도가 일정하게 증가하였으며, 또한 약물방출 지연시간은 짧아지는 것을 알 수 있다.

<62> 시험예 6 : 서방화 담체의 양의 변화에 따른 용출시험

<63> 실시예 18과 19에서 제조된 제제를 사용하여 상기 시험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하여 그 결과를 도 6에 나타내었다. 도 6에서 보듯이 본 발명에 따르는 제제는 서방화 담체의 양이 줄더라도, 그 비율이 일정할 경우 교반속도에 따른 용출률의 차이가 매우 안정하여 용출률의 조절이나 다른 약물로의 적용이 용이함을 알 수 있다.

<64> 시험예 7: 서방화 담체의 조성변화에 따른 용출시험

<65> 실시예 20 및 21에서 제조된 제제를 사용하여 상기 시험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하여 그 결과를 도 7에 나타내었다. 도 7에서 보듯이, 서방화 담체로서 알긴산 나트륨, 잔탄검 및 로커스트빈검을 혼합하여 사용할 경우 교반속도에 따른 용출 차이가 매우 안정한 우수한 서방성 제제가 제조됨을 알 수 있다.

<66> 시험예 8: 서방화 담체의 조성변화에 따른 용출시험 및 비겔화코어와 겔화코어의 비 측정시험

<67> 비교예 1 내지 4에서 제조된 제제를 사용하여 상기 시험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하고 실시예 20에서 제조된 제제의 용출시험 데이터와 비교하여 각각 그 결과를 도 8(8a: 비교예 1; 8b: 비교예 2; 8c: 비교예 3; 및 8d: 비교예 4)에 나타내었다. 도 8에서 보듯이, 겔수화 촉진제를 사용하지 않은 비교예 1의 제제와 조성물에서의 각 조성비율이 본 발명의 범위를 벗어나도록 제조된 비교예 2 내지 4의 경우 약물의 방출이 0차 반응으로 이루어지지 않음을 알 수 있다.

<68> 또한 용출시험 시작 후 4 시간이 경과한 후 정제를 꺼내어 그 단면을 살펴보고, 겔화된 코어(Gelated core)와 비겔화된 코어(Non-gelated core)의 비를 측정하여 (K.N.Park, R.J.Mrsny, *Controlled Drug Delivery*, 18-23(2000)) 그 결과를 표 3에 나타내었다.

<69> 【표 3】

제제	비겔화된 코어	겔화된 코어	겔화된 코어/비겔화된 코어
실시예 20	0.09 $\pm$ 0.04cm	0.73 $\pm$ 0.03cm	8.11 $\pm$ 0.45
비교예 1	0.39 $\pm$ 0.03cm	0.36 $\pm$ 0.04cm	0.92 $\pm$ 0.13
비교예 2	0.30 $\pm$ 0.03cm	0.54 $\pm$ 0.02cm	1.85 $\pm$ 0.14
비교예 3	0.32 $\pm$ 0.02cm	0.46 $\pm$ 0.03cm	1.44 $\pm$ 0.05
비교예 4	0.20 $\pm$ 0.01cm	0.54 $\pm$ 0.03cm	2.72 $\pm$ 0.14

<70> 상기 표 3에서 보듯이, 겔수화 촉진제를 사용하지 않은 비교예 1의 제제와 조성물에서의 각 조성비율이 본 발명의 범위를 벗어나도록 제조된 비교예 2 내지 4의 경우, 본 발명의 제제에 비하여 상대적으로 비겔화된 코어가 많이 존재하는 것을 알 수 있다.

#### 【발명의 효과】

<71> 이와 같이 본 발명에 따르는 약물의 경구투여용 서방성 제제는 생체 투여시 약물이 24 시간 동안 0차의 반응속도로 용출되며 빠른 겔수화로 비-겔화 코어(non-gelated core)를 형성하지 않아 위장관 운동속도에 따른 용출속도의 차이를 감소시킴으로써 생체 내에서 약물의 일정한 혈중농도를 유지할 수 있을 뿐만 아니라 공정의 편이성으로 경제적인 생산을 실시할 수 있다는 장점이 있다.

**【특허청구범위】****【청구항 1】**

약물; 서방화 조성담체인 알긴산 나트륨과 잔탄검의 혼합물, 또는 알긴산 나트륨, 잔탄검 및 로커스트빈검의 혼합물; 및 겔수화 촉진제인 히드록시프로필메틸셀룰로오즈와 알긴산 프로필렌글리콜에스테르의 혼합물을 포함하는, 약물의 서방성 경구투여용 조성물.

**【청구항 2】**

제 1 항에 있어서,

약물 : 서방화 조성담체 : 겔수화 촉진제의 중량비가 1 : 3~30 : 0.1~15인 것을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 3】**

제 1 항에 있어서,

상기 알긴산 나트륨과 잔탄검의 혼합물이, 알긴산 나트륨 : 잔탄검이 1 : 0.1~10의 중량비로 혼합된 것임을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 4】**

제 1 항에 있어서,

상기 알긴산 나트륨, 잔탄검 및 로커스트빈검의 혼합물이 1 : 0.2~10 : 0.1~5의 중량비로 혼합된 것임을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 5】**

제 1 항에 있어서,

상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 알긴산 프로필렌글리콜에스테르의 혼합물이, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 : 알긴산 프로필렌글리콜에스테르가 1 : 0.05~20의 중량비로 혼합된 것임을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 6】**

제 1 항에 있어서,

상기 약물이 고혈압 치료제, 심장 혈관계용 약제, 고지혈증 치료제, 비-스테로이드성 소염제, 천식 치료제, 항당뇨병약, 진정제, 항생제, 진경제, 거담제 또는 스테로이드임을 특징으로 하는 조성물.

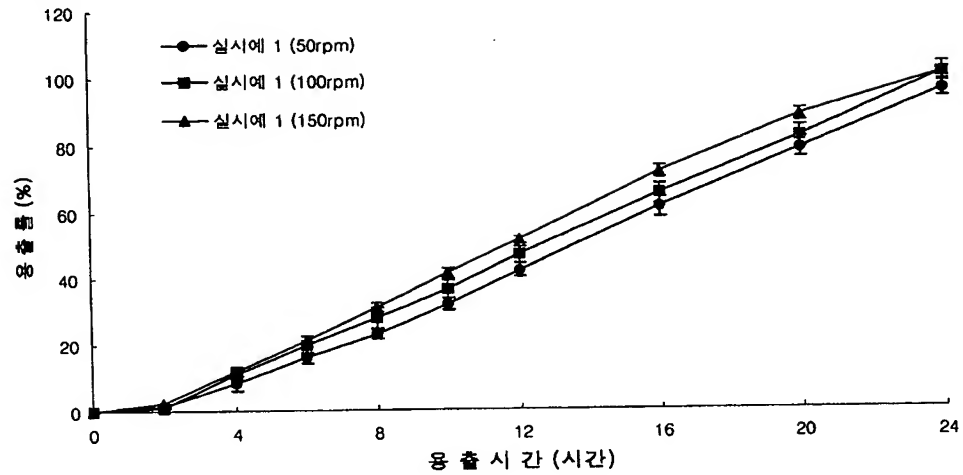
**【청구항 7】**

제 6 항에 있어서,

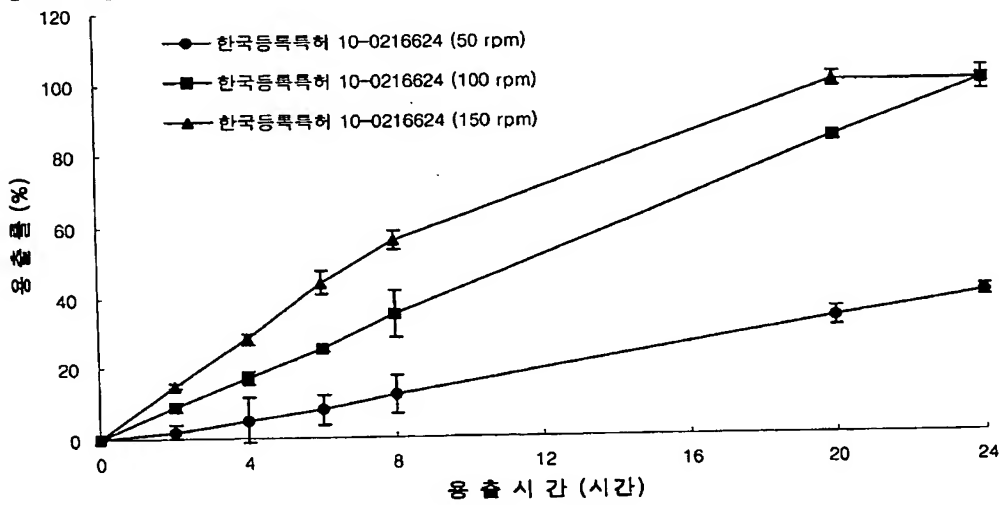
상기 약물이 니페디핀, 이소라디핀, 로바스타틴 또는 글리피자이드임을 특징으로 하는 제제.

## 【도면】

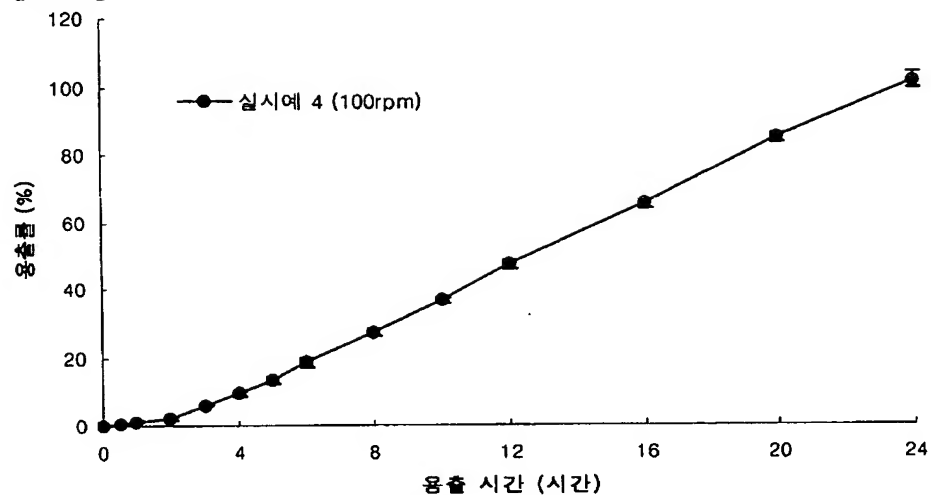
【도 1a】



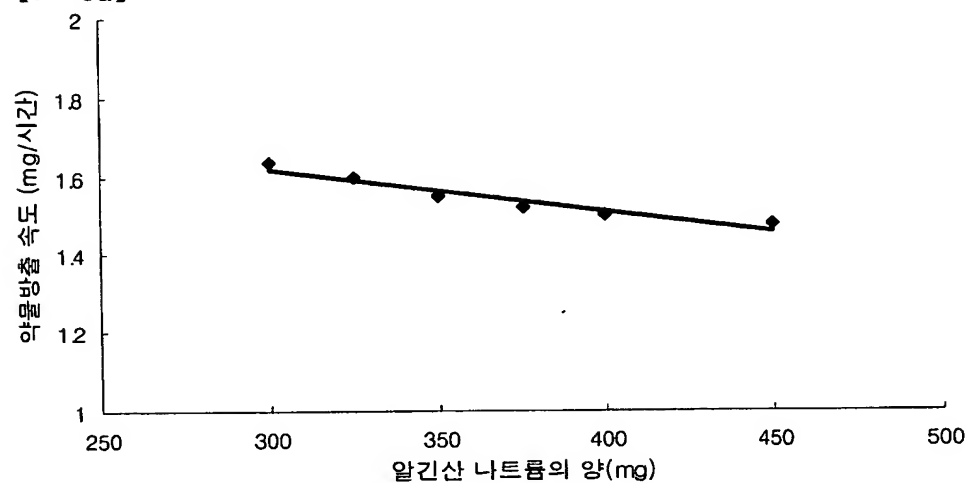
【도 1b】



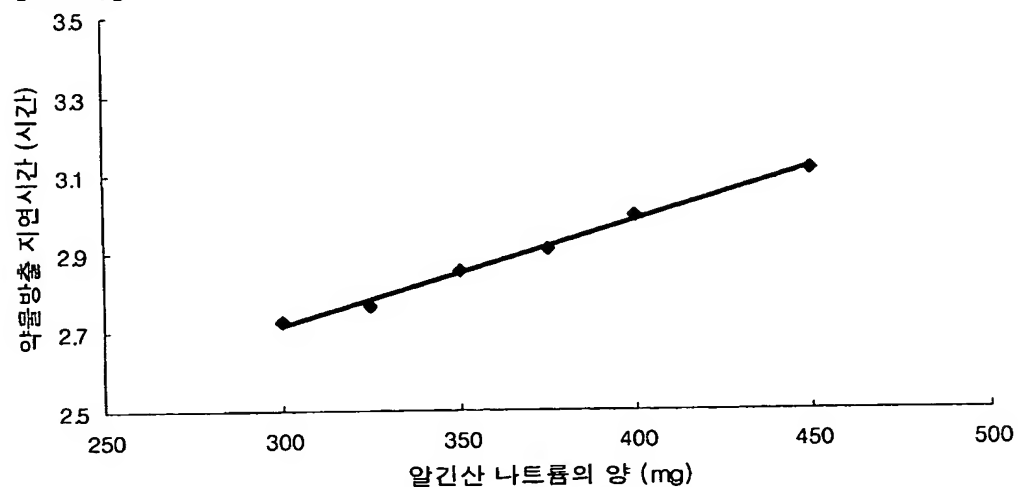
【도 2】



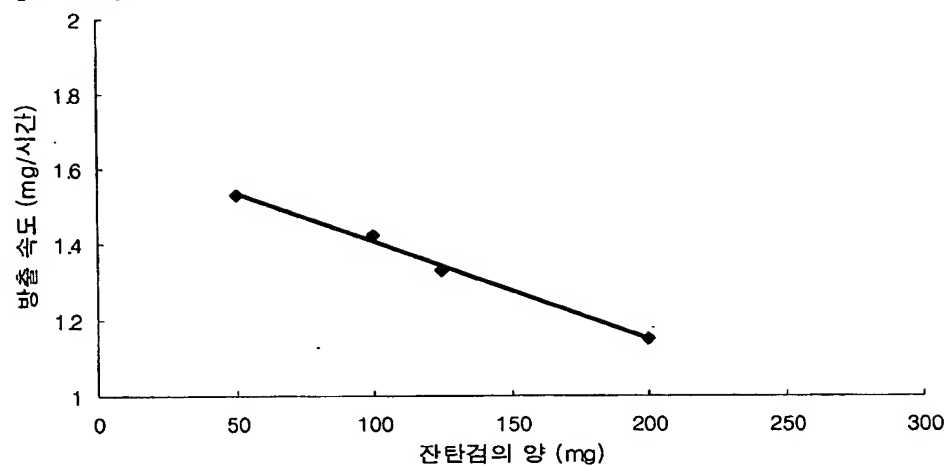
【도 3a】



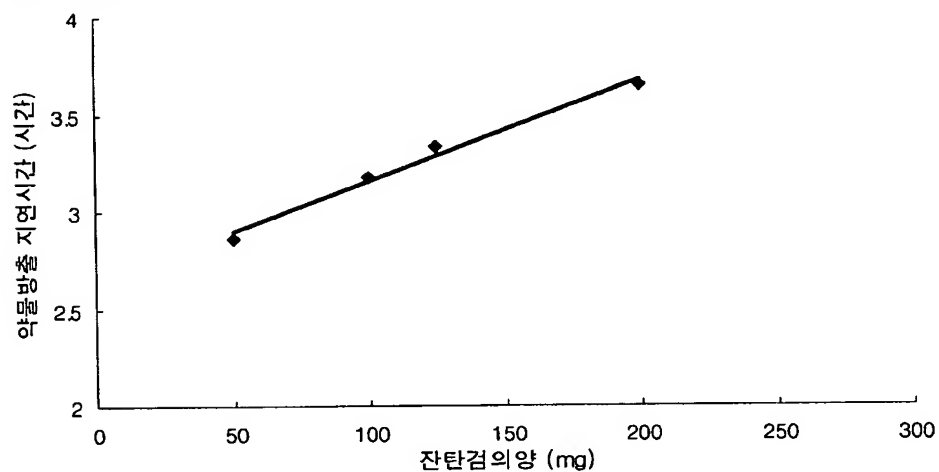
【도 3b】



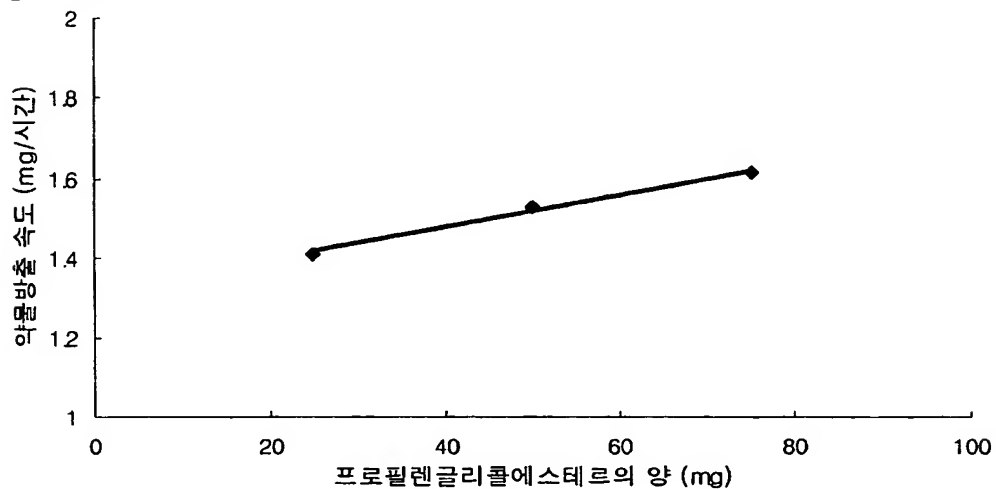
【도 4a】



【도 4b】

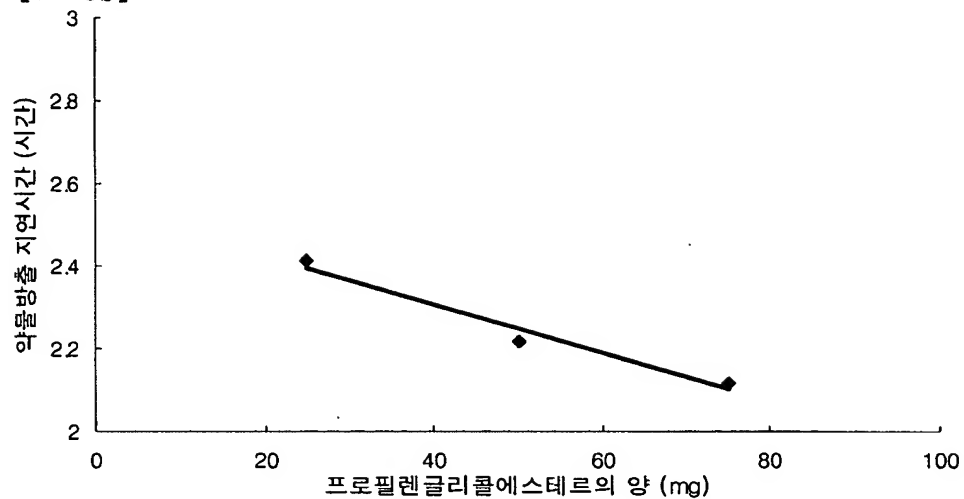


【도 5a】

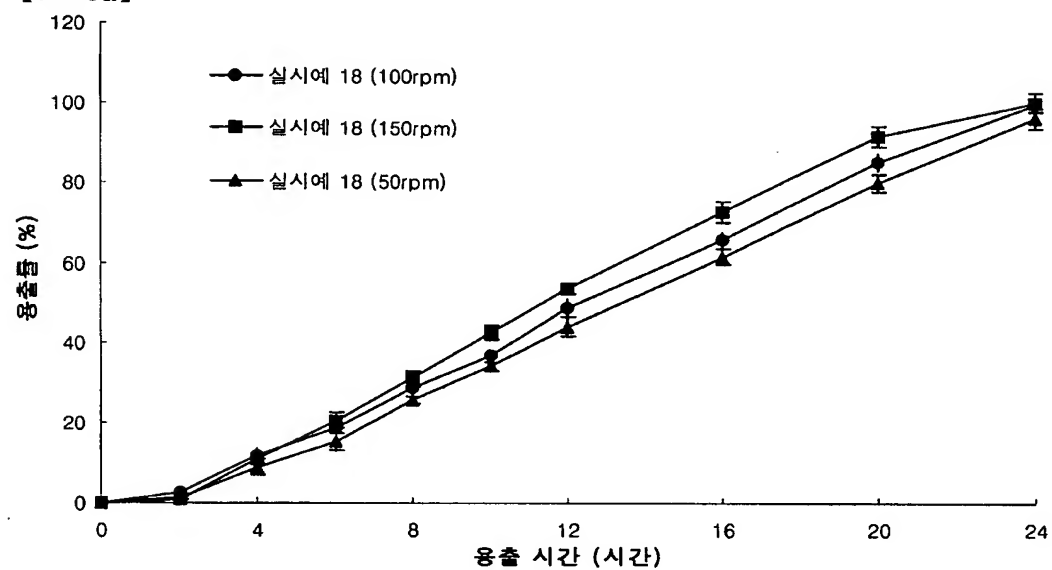




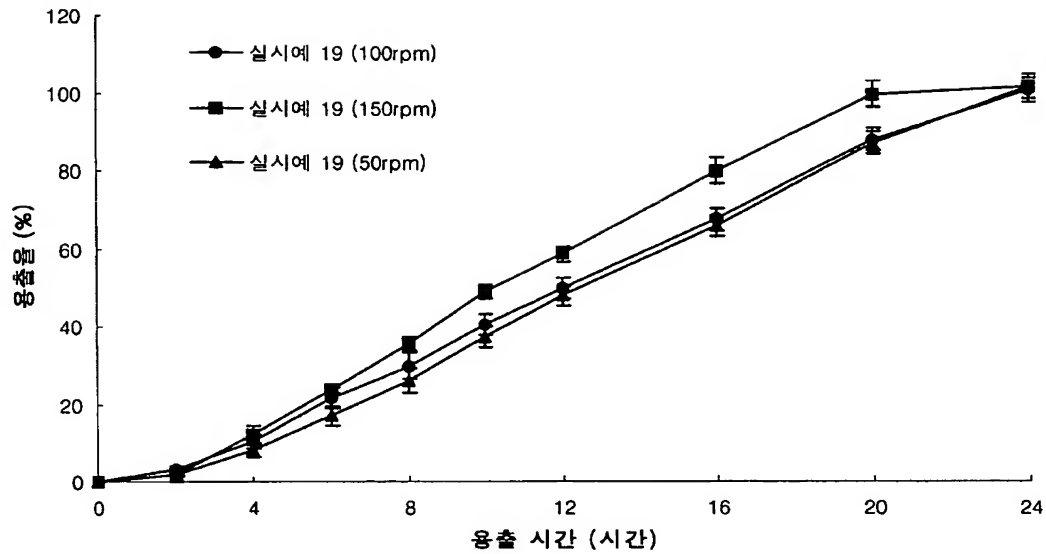
【도 5b】



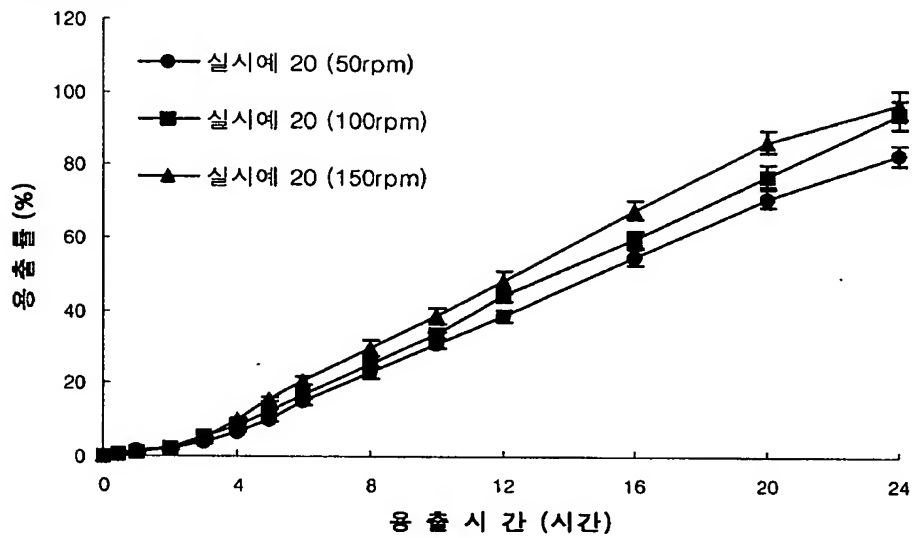
【도 6a】



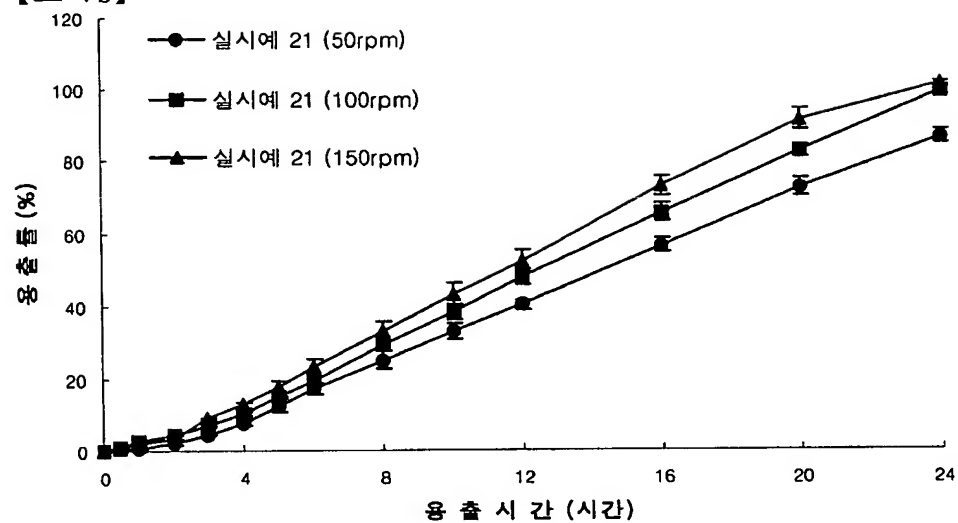
【도 6b】



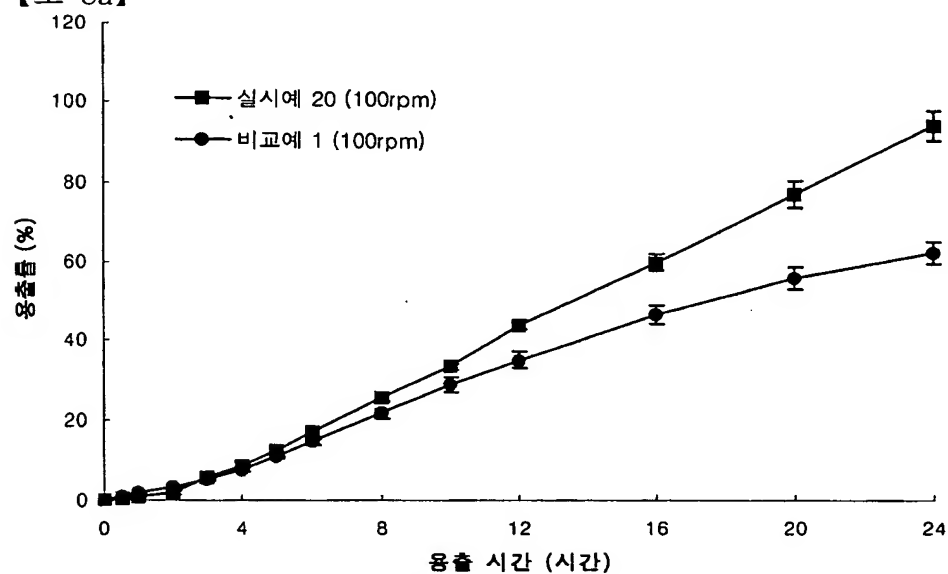
【도 7a】



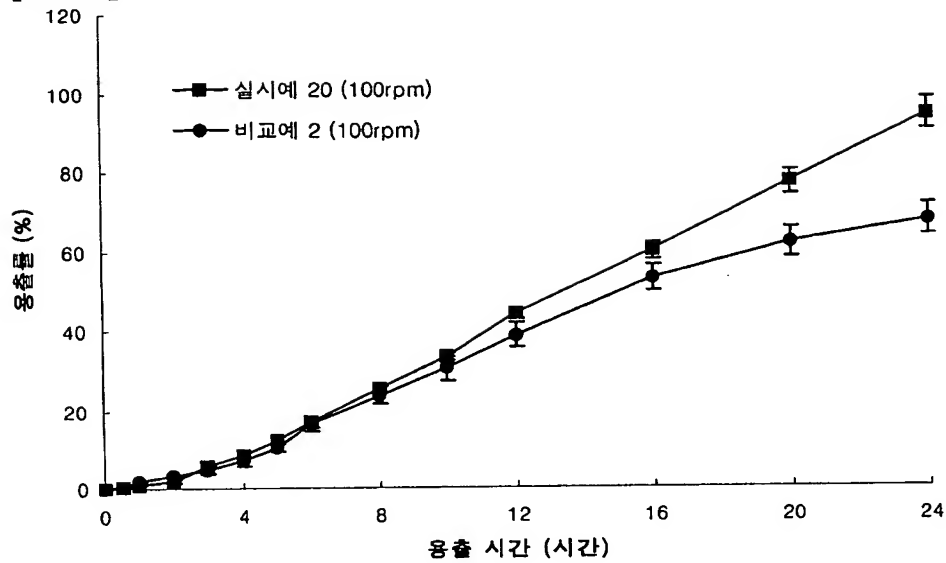
【도 7b】



【도 8a】



【도 8b】



【도 8c】

